

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TOLTERODINA**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como a un nuevo compuesto útil para la síntesis de dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La tolterodina, nombre genérico del compuesto (R)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, en ocasiones identificada como (R)-tolterodina, es un antagonista de los receptores muscarínicos útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. El enantiómero (S), también conocido como (S)-tolterodina, y su empleo en el tratamiento de alteraciones urinarias y gastrointestinales se ha descrito en la solicitud de patente WO 98/03067. La patente US 6.538.035 describe el empleo de la tolterodina y algunos de sus derivados en el tratamiento del asma en mamíferos.

La tolterodina fue descrita por primera vez en la patente US 5.382.600. En dicha patente se describen varios métodos para la preparación de tolterodina y análogos basados, en general, en el desplazamiento de un tosilato con diisopropilamina. Dicho procedimiento presenta varios inconvenientes. La reacción de desplazamiento transcurre muy lentamente, por lo que se necesitan varios días para llevar a cabo dicha reacción, y los rendimientos totales son bajos. Algunos de los reactivos empleados tales como el yoduro de metilo o el hidruro de litio y aluminio son caros y su uso conlleva peligro. Todo ello encarece el procedimiento total y lo hace poco productivo.

Un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina se describe en la patente US 5.922.914. Dicho procedimiento comprende la reducción de 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopiran-2-ona con DIBAL (hidruro de diisobutilo y aluminio) en tolueno para dar el correspondiente hemiacetal 6-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-ol que, a continuación, se somete a aminación reductora para dar tolterodina racémica. Este procedimiento también presenta algunas desventajas ya que se emplea el reactivo DIBAL, que resulta caro y peligroso, por lo que su puesta en práctica no resulta conveniente a nivel industrial.

La solicitud de patente WO 03/014060 describe un procedimiento para obtener tolterodina que, aunque supera parcialmente algunos inconvenientes de los procedimientos anteriores, sigue incluyendo etapas problemáticas, en particular, la obtención del intermedio 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol, su transformación en el derivado tosilato y posterior desplazamiento del tosilato con diisopropilamina. Estas etapas siguen presentando graves problemas, tales como el impedimento estérico de la diisopropilamina en la reacción de desplazamiento del tosilato, que dificulta la reacción de sustitución nucleófila, las altas temperaturas necesarias para la misma, así como los largos tiempos de reacción que comprenden, incluso, días.

Una aproximación diferente para la preparación del enantiómero (R)-tolterodina lo constituyen diversas síntesis enantioselectivas tales como las descritas en la patente US 6.310.248 o por Andersson et al. en J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, que describen procedimientos en los que es necesaria la participación de inductores de asimetría o auxiliares quirales, respectivamente, que, por lo general, suelen ser reactivos muy costosos.

Existe, por tanto, la necesidad de solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que mejore la economía del proceso empleando reactivos y materiales de partida más económicos y menos peligrosos y que sea, por tanto, más productivo. Ventajosamente dicho procedimiento debe ser susceptible de aplicación a escala industrial y debe proporcionar el producto deseado con buen rendimiento y calidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que supere la totalidad o parte de los problemas mencionados anteriormente.

La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que es posible obtener 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropil-amina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a partir de un compuesto de fórmula (II) (definido más adelante) que, por aminación reductora con diisopropilamina en presencia de un agente reductor y posterior desprotección del hidroxilo, rinde dichos compuestos con muy

buenos rendimientos. En una realización particular, el intermedio resultante de la aminación reductora [compuesto de fórmula (III) (definido más adelante)] se convierte en una sal, y, si se desea, se aísla dicha sal, antes de proceder a retirar el grupo protector del hidroxilo. Dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse a partir de compuestos de partida comerciales y económicos.

Un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta la ventaja de que las reacciones químicas implicadas transcurren con altos rendimientos, con tiempos cortos de reacción, típicamente inferiores a los requeridos en otros procedimientos del estado de la técnica, sin implicar un aumento en el número de pasos de síntesis con respecto a los procedimientos existentes. Adicionalmente, si el compuesto de fórmula (III) se aísla en forma de una sal, por ejemplo, hidrobromuro, antes de proceder a retirar el grupo protector del hidroxilo, se obtiene un producto sustancialmente puro que constituye el material de partida para obtener, mediante hidrólisis del grupo protector del hidroxilo, la 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con elevada pureza y rendimiento. Asimismo, dicho procedimiento no requiere el empleo de reactivos caros y/o peligrosos y proporciona 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular (R)-tolterodina con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que hace que el mismo resulte interesante comercialmente y permita su puesta en práctica a nivel industrial.

Por tanto, un aspecto de la invención lo constituye un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, a partir de un compuesto de fórmula (II). La resolución del compuesto 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina en su enantiómero (R) rinde (R)-tolterodina terapéuticamente útil.

Un aspecto adicional de esta invención lo constituye un compuesto de fórmula (II) y su empleo en la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros (R) y (S), o sus mezclas, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicho compuesto de fórmula (II).

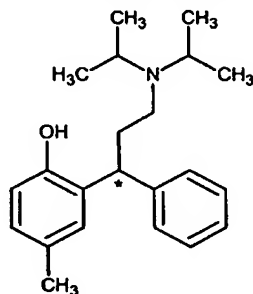
4

Otro aspecto adicional de esta invención lo constituye una sal de un compuesto de fórmula (III) y su empleo en la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros (R) y (S), o sus mezclas, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, dicha sal es una sal de adición de ácido inorgánico, tal como el hidrobromuro.

Otro aspecto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicha sal del compuesto de fórmula (III).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)

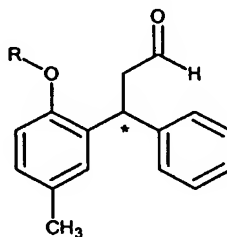


(I)

donde el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;

sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



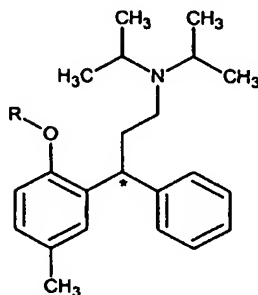
(II)

20

donde R es un grupo protector de hidroxilo y el asterisco tiene el significado previamente indicado;

5

con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar un compuesto de fórmula (III)



(III)

5 donde (R) y el asterisco tienen los significados indicados previamente;

(b) retirar el grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I); y

(c) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente

10 aceptable del mismo.

En una realización particular, el intermedio de fórmula (III) se convierte en una sal, y, si se desea, se aísla, antes de proceder a retirar el grupo protector del hidroxilo [etapa (b)].

15 El material de partida, compuesto de fórmula (II), es un compuesto nuevo que puede obtenerse mediante un procedimiento como el que describe más adelante.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “grupo protector de hidroxilo” incluye cualquier grupo capaz de proteger a un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos protectores del grupo hidroxilo han sido descritos por Green TW et al. en “Protective groups in Organic Synthesis”, 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons
 20 (ISBN 0-471-16019-9). Aunque prácticamente cualquier grupo protector de hidroxilo puede ser utilizado, en una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, grupo bencilo opcionalmente sustituido, aralquilo, sililéter, carbonato o éster bencílico. El término “alquilo C₁-C₄” se refiere a un radical derivado de un alcano lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo,
 25 n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, etc. En una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, preferentemente, metilo, o un grupo bencilo.

- La reacción de los compuestos de fórmula (II) con diisopropilamina en presencia de un agente reductor constituye una aminación reductora. Aunque prácticamente cualquier agente reductor apropiado puede ser utilizado en dicha reacción, en una realización particular, cuando R es metilo, el agente reductor se selecciona entre
- 5 NaBCNH₃ y NaB(AcO)₃H, preferentemente NaB(AcO)₃H, o bien, alternativamente, la reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia del catalizador apropiado, por ejemplo, un catalizador metálico opcionalmente soportado, tal como Pd/C, etc. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo halogenado, por ejemplo,
- 10 diclorometano, etc., un alcohol, por ejemplo, metanol, etc., acetonitrilo, etc. La aminación reductora transcurre a través del correspondiente intermedio "sal de imonio" y puede llevarse a cabo bien en dos etapas consecutivas, formación de la sal de amonio y posterior reducción, o bien en una única etapa ("one-pot"), ambas alternativas caen dentro del ámbito de la presente invención. La aminación reductora transcurre con un
- 15 alto rendimiento, típicamente superior al 90%, contribuyendo de este modo al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (II) es metilo, esta etapa de aminación reductora se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C, preferentemente, entre 0°C y 20°C.
- 20 La retirada del grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I) se puede realizar por métodos convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales, ácidos de Lewis, sulfuros orgánicos, etc. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (III) es metilo, la retirada del grupo protector del hidroxilo se realiza por tratamiento con
- 25 ácido bromhídrico acuoso en ácido acético, y, opcionalmente, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como un haluro de alquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio. Esta etapa se realiza a la temperatura adecuada, dependiendo de las especies intervinientes, la cual puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia; en una realización particular, cuando R en el compuesto de
- 30 fórmula (III) es metilo, la retirada de dicho grupo protector de hidroxilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90°C y 150°C, preferentemente, entre 110°C y 120°C.

Alternativamente, el intermedio de fórmula (III) puede convertirse en una sal, la cual, si se desea, puede ser aislada, antes de proceder a retirar el grupo protector del hidroxilo [etapa (b)]. Para ello, se hace reaccionar dicho compuesto de fórmula (III) con un ácido apropiado, en un disolvente apropiado, tal como un éster, un alcohol, etc., con lo que se forma la sal de adición de ácido correspondiente debido a la presencia del grupo amino en dicho intermedio. Prácticamente cualquier ácido, orgánico o inorgánico, puede ser utilizado para formar dicha sal del compuesto de fórmula (III). En una realización particular, dicho ácido es un ácido inorgánico. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas sales del compuesto de fórmula (III) incluyen el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, etc. Ventajosamente, dicha sal será una sal que pueda ser aislada del medio de reacción, por ejemplo, el hidrobromuro. A partir de la sal del compuesto de fórmula (III) se puede obtener el compuesto de fórmula (I) mediante la retirada del grupo protector del hidroxilo, lo cual puede realizarse por cualquiera de los métodos citados previamente en relación con la retirada del grupo protector del carboxilo en los compuestos de fórmula (III). Ventajosamente, cuando el anión de la sal del intermedio de fórmula (III) es un anión farmacéuticamente aceptable, el producto resultante de la retirada del grupo protector del hidroxilo puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Dicho producto puede obtenerse con una elevada pureza, lo que simplifica su purificación hasta un grado de calidad farmacéutica. Por tanto, el aislamiento de la sal del compuesto de fórmula (III) contribuye a la purificación del intermedio de fórmula (III) ya que las impurezas quedarían en las aguas madres de reacción y, consecuentemente, al convertir dicho intermedio en el compuesto de fórmula (I) se obtiene un producto final sustancialmente libre de impurezas que casi no necesita de purificaciones posteriores.

En una realización particular, la sal del compuesto de fórmula (III) es N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro. Dicha sal de adición de ácido puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con ácido bromhídrico y ácido acético en un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo, isopropanol, isobutanol, etc. y manteniendo el pH entre 3 y 5, con lo que precipita dicha sal, lo que facilita su aislamiento (Ejemplo 8). De esta manera, se obtiene un sólido sustancialmente puro, es decir, prácticamente libre de impurezas, y estable, que puede constituir el producto de partida para la obtención del compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente

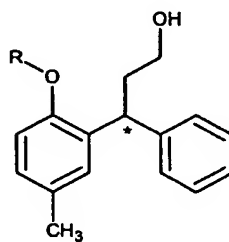
aceptables, por ejemplo, el hidrobromuro, tras la retirada del grupo protector del hidroxilo. Utilizando dicha sal N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro, la retirada del grupo protector del hidroxilo mediante hidrólisis con ácido bromhídrico y ácido acético tiene lugar a tiempos cortos de reacción (típicamente en 4-6 horas frente a los 2-3 días empleados en otros procedimientos), obteniéndose como producto resultante el hidrobromuro del compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, con una elevada pureza, típicamente, con una pureza mayor del 99,5%, con lo cual sólo habría que realizar una purificación sencilla, por ejemplo, con metanol, para obtener un producto final con una pureza del 99,8% o mayor.

El compuesto de fórmula (I) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados. Ejemplos de dichas sales incluyen el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, etc. (WO 98/29402). Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el hidrobromuro. Dicha sal puede obtenerse bien por reacción de la amina libre con ácido bromhídrico o bien como resultado de efectuar la retirada del grupo protector de hidroxilo por tratamiento con ácido bromhídrico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula (I) tiene un carbono quiral. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) existe bien en forma de sus enantiómeros (R) o (S) aislados o en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Tal como se utiliza en esta descripción el término "mezclas" aplicado a enantiómeros incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de una mezcla de enantiómeros, tal como una mezcla racémica, del compuesto de fórmula (II) o del compuesto de fórmula (III) o de una sal del mismo, o bien a partir de los enantiómeros puros de dichos compuestos de fórmula (II) o de fórmula (III) o de una sal del mismo. Cuando el material de partida es una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de fórmula (I) obtenidos pueden separarse por métodos convencionales de resolución de mezclas de

enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se obtiene en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (R) [(+)-(R)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina], o tolterodina, también conocido como (R)-tolterodina, farmacéuticamente útil. En otra realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (S) [(-)-(S)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropil-amina] o (S)-tolterodina, que también presenta aplicaciones terapéuticas. La resolución de la mezcla de enantiómeros puede realizarse por cualquier método convencional, por ejemplo, utilizando columnas cromatográficas quirales o bien mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondiente con los ácidos quirales apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros con el ácido L-tartárico. La sal (R)-tolterodina L-tartrato o cualquier otra sal correspondiente con un ácido quiral apropiado se puede recrystalizar las veces necesarias hasta obtener el enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) con la pureza deseada. Asimismo, si se desea, el enantiómero obtenido puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

El producto de partida, compuesto de fórmula (II), puede ser preparado por oxidación del alcohol correspondiente de fórmula (IV)

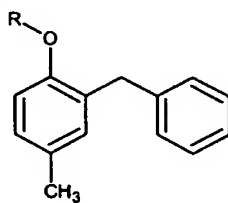


(IV)

donde R es un grupo protector de hidroxilo y el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

La oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) puede llevarse a cabo utilizando cualquier agente de oxidación, sistema o método oxidante apropiado, capaz de transformar un alcohol primario en el correspondiente aldehído. No obstante, en una realización particular, la oxidación del alcohol de fórmula (IV) en el aldehído de fórmula (II) se realiza utilizando clorocromato de piridinio (PCC), SO_3 .piridina (SO_3 .pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/NaClO, o el método de Swern, preferentemente el método de Swern [Omura K. & Swern D. Tetrahedron 34:1651 (1978)]. Los medios de actuación necesarios para llevar a cabo dicha oxidación, por ejemplo, temperatura, disolvente, etc., se elegirán en función del agente oxidante, sistema o método seleccionado.

El alcohol de fórmula (IV) es un producto conocido cuya síntesis se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 03/014060. Alternativamente, dicho alcohol de fórmula (IV) puede ser obtenido mediante un procedimiento desarrollado en esta invención que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)



(V)

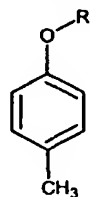
donde R es un grupo protector de hidroxilo;
con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, en un disolvente.

Prácticamente cualquier base fuerte, orgánica o inorgánica, capaz de arrancar un protón del grupo metileno presente en el compuesto de fórmula (V) puede ser utilizada; no obstante, en una realización particular, dicha base es una base orgánica o inorgánica tal como t-BuOK, BuLi, NaH, NaNH₂, MeONa, etc. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o un éter, tal como THF o dioxano, etc. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -80°C y +50°C, preferentemente entre -80°C y -40°C cuando el disolvente es THF o DMF o entre 20°C y 60°C cuando el disolvente es DMSO. En una realización particular, la desprotonación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo con BuLi en THF, a una temperatura comprendida entre -78°C y -50°C y la adición del óxido de etileno se lleva a cabo controlando que la temperatura no supere los -50°C.

El compuesto de fórmula (V) puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende someter dicho compuesto a una reacción de acilación de Friedel-Crafts y posterior desoxigenación (Alternativa A) o bien a una reacción de alquilación de Friedel-Crafts (Alternativa B). Mediante
5 cualquiera de dichas alternativas es posible preparar el compuesto de fórmula (V), ventajosamente en el que R es alquilo C₁-C₄ o bencilo, a partir de compuestos de partida y reactivos sencillos, asequibles y económicos, con tiempos de reacción cortos y elevados rendimientos.

De forma más concreta, la obtención del compuesto de fórmula (V) según la
10 Alternativa A comprende:

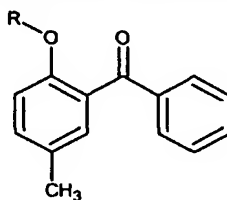
a) someter el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

donde R es un grupo protector de hidroxilo;

15 a una acilación de Friedel-Crafts por reacción con un haluro de benzoílo en presencia de un ácido de Lewis para dar el compuesto de fórmula (VII)



(VII)

donde R tiene el significado indicado previamente; y

20 b) someter dicho compuesto de fórmula (VII) a una reacción de desoxigenación para dar el compuesto de fórmula (V).

El haluro de benzoílo puede ser, por ejemplo, cloruro de benzoílo o bromuro de benzoílo. Prácticamente cualquier ácido de Lewis puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño (SnCl₄). La
25 acilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF, etc. La adición del ácido de

Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C, preferentemente próxima a 0°C.

La desoxigenación del compuesto de fórmula (VII) se puede realizar por métodos convencionales, por ejemplo, mediante el empleo de un agente reductor apropiado para la desoxigenación de cetonas. En una realización particular, dicho agente reductor se selecciona entre NaBH₄ en presencia de BF₃.THF, NaBH₃CN en presencia de BF₃.THF, y Zn/HAcO. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como un éter, por ejemplo, THF, dioxano, etc., un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, etc., preferentemente THF.

La reacción de desoxigenación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente entre 50°C y 70°C.

La obtención del compuesto de fórmula (V) según la Alternativa B comprende someter dicho compuesto de fórmula (VI) a una alquilación de Friedel Crafts por reacción con un haluro de bencilo en presencia de un ácido de Lewis para dar dicho compuesto de fórmula (V). El haluro de bencilo puede ser cualquier haluro de bencilo apropiado, por ejemplo, bromuro de bencilo. Prácticamente cualquier ácido de Lewis puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño. La alquilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF, etc. La adición del ácido de Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C, preferentemente próxima a 0°C.

En una realización particular, la preparación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo según la Alternativa A. Aunque la Alternativa A comprende, en comparación con la Alternativa B, dos etapas de reacción, presenta la ventaja de que las reacciones implicadas transcurren con altos rendimientos (véase el Ejemplo 1) en torno al 78% y 93% respectivamente, lo que permite obtener una cetona intermedia de fórmula (VII) de forma sencilla y con un rendimiento elevado. Dicha cetona intermedia es fácilmente purificable, mediante técnicas convencionales de recristalización, con lo que puede obtenerse un sólido cristalino que puede utilizarse como producto de partida purificado en etapas posteriores.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el compuesto de fórmula (II). En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto en el que R es metilo. Los compuestos de fórmula (II) son compuestos nuevos, pueden ser utilizados

en la síntesis del compuesto de fórmula (I) y constituyen, por tanto, un aspecto adicional de esta invención al igual que su empleo en la obtención del compuesto de fórmula (I), en particular, de tolterodina.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una sal de un compuesto de fórmula (III), tal como una sal de adición con un ácido. Prácticamente cualquier ácido, orgánico o inorgánico, puede ser utilizado para formar dicha sal de adición del compuesto de fórmula (III). En una realización particular, dicho ácido es un ácido inorgánico, e.g., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, etc. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichas sales de adición de ácido del compuesto de fórmula (III) incluyen el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, etc. Ventajosamente, dicha sal será una sal que pueda ser aislada del medio de reacción. Asimismo, ventajosamente, el anión de la sal del compuesto de fórmula (III) es un anión de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrobromuro.

En una realización particular, dicha sal del compuesto de fórmula (III) es N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropil-amina hidrobromuro.

Las sales de los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el ácido, orgánico o inorgánico, en cuestión en un disolvente apropiado, tal como un éster, un alcohol, etc. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre [compuesto de fórmula (III)] por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

La sal N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina con ácido bromhídrico y ácido acético en un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo, isopropanol, isobutanol, etc., y manteniendo el pH entre 3 y 5, con lo que precipita dicha sal, lo que facilita su aislamiento. Dicha sal constituye un buen producto de partida para obtener el compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el hidrobromuro, por retirada del grupo protector del hidroxilo.

Las sales de los compuestos de fórmula (III) son compuestos nuevos, pueden ser utilizadas en la síntesis de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-

fenilpropilamina, sus enantiómeros (R) y (S), o sus mezclas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y constituyen, por tanto, un aspecto adicional de esta invención al igual que su empleo en la obtención del compuesto de fórmula (I), en particular, tolterodina. El procedimiento para la obtención de dicha sal del compuesto de fórmula (III) constituye un aspecto adicional de esta invención.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener el compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros aislados o mezclas de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular los enantiómeros (R) y (S), a partir del compuesto de fórmula (II). Dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse fácilmente y con buen rendimiento a partir del correspondiente alcohol de fórmula (IV).

El procedimiento proporcionado por esta invención para obtener el compuesto de fórmula (I) presenta numerosas ventajas puesto que permite, entre otras cosas, obtener tolterodina sin necesidad de tener que pasar por etapas de reacción que presentan, entre otros inconvenientes, largos tiempos de reacción; la tolterodina puede prepararse a partir de compuestos de partida y reactivos, sencillos, económicos y asequibles, que no resultan caros y/o peligrosos, y proporciona tolterodina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento de obtención de tolterodina, lo que hace que dicho procedimiento resulte interesante comercialmente y pueda ser ventajosamente puesto en práctica a nivel industrial.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

2-metoxi-5-metilbenzofenona

Sobre una mezcla de 4-metilanisol (100 g, 0,82 mol) y cloruro de benzoílo (95,15 ml, 0,82 mol) en 500 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se goteó SnCl_4 (47,5 ml, 0,41 mol). Una vez completada la adición se dejó reaccionar durante 3-4 horas permitiendo que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C , se hidrolizó con una mezcla de HCl concentrado (41 ml) en H_2O (376 ml), se lavó con 2x50 ml de NaOH (10 %), se secó y se evaporó para dar 140 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

EJEMPLO 2**(2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano**

Sobre una mezcla de 2-metoxi-5-metilbenzofenona (140 g, 0,62 mol), en 840 ml de THF se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (204 ml, 1,86 mol) y NaBH_4 (46,8 g, 1,24 mol) y se calentó lentamente a la temperatura de reflujo (60°C) manteniéndola durante aproximadamente 6 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se enfrió, se añadió sobre 500 ml de NaHCO_3 (7%), se extrajo la fase orgánica con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x50 ml de NaHCO_3 (7%), se secó y se evaporó obteniéndose un líquido viscoso [122,5 g (93 %)] que contenía el compuesto del título.

10

EJEMPLO 3**3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol**

Sobre una disolución de (2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano (24 g, 0,113 mol), en 120 ml de THF a -78°C se añadió BuLi (54,4 ml, 0,147 mol). Finalizada la adición se calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas aproximadamente. De nuevo se bajó la temperatura a -78°C y se adicionó óxido de etileno (4,98 g, 0,113 mol) de manera que la temperatura no superase los -50°C. Se dejó evolucionar la reacción completándose al cabo de las 2 horas. A continuación, se hidrolizó la mezcla con 60 ml de NH_4Cl , se extrajo con 30 ml de acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con 2x25 ml de NH_4Cl , se secó y se evaporó obteniéndose 30 g (100%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

20

EJEMPLO 4**3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal**

25

4.1 Método de oxidación (1)

Sobre una mezcla de cloruro de oxalilo (4,06 ml, 47,3 mmol) en 100 ml de Cl_2CH_2 y enfriada a -78°C se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) (6,72 ml, 94,6 mmol) en 20 ml de Cl_2CH_2 , manteniendo siempre la temperatura de reacción por debajo de -60°C. Se dejó evolucionar a dicha temperatura durante 15 minutos y, a continuación, se adicionó una mezcla de 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (9,33g, 36,4 mmol) en 40ml de Cl_2CH_2 . Se mantuvo la mezcla de reacción durante 45 minutos aproximadamente y se añadió trietilamina (25,72 ml, 0,18 mol). Se mantuvo el crudo de reacción en torno a 1 hora reaccionando y se hidrolizó con 100 ml de NaHCO_3 (7%). La

30

16

extracción se realizó con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 2x25ml de HCl (5%), se secó y se evaporó obteniéndose 8,67g (94%) de un líquido anaranjado viscoso que contenía el compuesto del título.

5

4.2 Método de oxidación (2)

Sobre una suspensión de PCC (0,63 g, 2,93 mmol) y 0,5 g de MgSO_4 en 4 ml de Cl_2CH_2 , se añadió 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 1 ml de Cl_2CH_2 . La reacción se completó al cabo de las 3 horas. A continuación, se filtró con celite y el filtrado se extrajo con 2x25 ml de HCl (5%). La fase orgánica resultante se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 2,21 g de un líquido viscoso oscuro que contenía el compuesto del título.

10

4.3 Método de oxidación (3)

Sobre una mezcla a 0°C consistente en 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol), 6,5 ml de Cl_2CH_2 , 0,54 ml de DMSO y trietilamina (2,7 ml, 19,5 mmol) se fue añadiendo lentamente $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ (1,56 g, 9,75 mmol). Una vez finalizada la reacción se lavó con disolución saturada de NH_4Cl (2x25 ml). La fase orgánica resultante se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 0,45 g de un líquido viscoso negro que contenía el compuesto del título.

20

4.4 Método de oxidación (4)

Sobre una mezcla consistente en 2,5 ml de Cl_2CH_2 y N-óxido de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (TMPP) (3 mg, 0,022 mmol) a -10°C se fue adicionando ácido metacloro-perbenzoico (0,04 g, 0,213 mmol) y posteriormente se goteó 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 2,5 ml de Cl_2CH_2 manteniendo la temperatura a -10°C. A continuación, se subió la temperatura a 0°C y se goteó una disolución al 10% de NaOCl (1,3 ml, 2,13 mmol) a pH 9,5, manteniéndose la reacción durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se trató con agua y Cl_2CH_2 , obteniéndose 0,4 g de un líquido amarillo denso impuro que contenía el compuesto del título.

30

EJEMPLO 5

17

N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

Sobre una suspensión de NaHB(OAc)₃ (44,3 mmol) en 70 ml de THF, se adicionó 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal (8,67 g, 34,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, al igual que diisopropilamina (5,78 ml, 40,92 mmol), manteniéndose el
5 crudo de reacción durante 2 horas. Finalizada la reacción, ésta se hidrolizó con 25 ml de NaHCO₃ (7%), se extrajo con 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x25ml de HCl (5%), se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 10,52 g (91%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

10

EJEMPLO 6**N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro****6.1 Método A**

Una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina
15 (10,52 g, 30,99 mmol) en 24 ml de HBr (48%) y 14 ml de ácido acético se calentó a reflujo (115°C) durante 72 horas. A continuación, se gotearon 21 ml de acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró obteniéndose 6,5 g (64%) de producto final (compuesto del título).

20

6.2 Método B

Una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina
(0,85 g, 2,5 mmol) en 2 ml de HBr (48%), 1,1 ml de ácido acético y 4 mg de bromuro de tetrabutilamonio (catalizador de transferencia de fase) se calentó a reflujo (115°C) durante 48 horas. A continuación, se gotearon 2 ml de acetato de etilo, se agitó durante
25 1 hora a 0°C y se filtró obteniéndose 0,8 g (80%) de producto final (compuesto del título).

EJEMPLO 7**R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato**

30 Sobre una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro (53 g, 0,131 mol) en 750 ml de CH₂Cl₂ y 375 ml de agua, se adicionaron 5,2 ml de NaOH (50%) ajustando el pH a 9,5 con ácido acético si fuese necesario. Una vez alcanzado este pH se mantuvo agitando durante 45 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂, obteniéndose 42,55 g de la amina libre. A continuación, sobre dicha

18

amina disuelta en 140 ml de etanol a 60°C, se adicionó una disolución de 29,43 g de ácido L-tartárico disuelto en 280 ml de etanol a 60°C. Se mantuvo la reacción a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C, durante 1 hora y se enfrió lentamente hasta 0°C manteniéndola a dicha temperatura durante otra hora. El precipitado blanco
5 resultante se filtró y secó a vacío durante 14 horas, obteniéndose 31,08 g de producto.

A continuación, se mezclaron 1.200 ml de etanol con los 31,08 g de producto obtenido y se calentó a 80°C durante 30 minutos; se concentró el volumen de etanol a la mitad por destilación y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y posteriormente durante 1 hora a 0°C. Se obtuvo tolterodina L-tartrato por filtración y se secó a vacío a
10 60°C durante 14 horas, obteniéndose 27,51 g de producto. Este procedimiento se repitió en una segunda ocasión con los 27,51 g de tolterodina L-tartrato recristalizada para dar 22,23 g con una pureza del 99,80% del compuesto ópticamente activo.

EJEMPLO 8

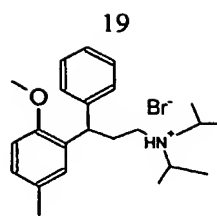
15 N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro

Sobre una suspensión de NaB(AcO)₃H (44,3 mmol) en 70 ml de THF, se adicionó 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal (8,67 g, 34,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, y diisopropilamina (5,78 ml, 40,92 mmol), manteniéndose la reacción durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se añadieron 25 ml de NaHCO₃ (7%), y el
20 producto resultante se extrajo con 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x25ml de HCl (5%), se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 10,52 g (91%) de un líquido amarillo viscoso.

Sobre el residuo obtenido redisolto en 40 ml de acetato de etilo y enfriado a 10°C, se añadió una disolución de BrH/CH₃-COOH al 33% hasta alcanzar un pH
25 comprendido entre 3 y 5 (se coge una alícuota y se mezcla con agua para medir el pH). Durante el transcurso de la adición, precipita un sólido blanco que se deja agitando 1 hora antes de filtrar y lavar con más acetato de etilo.

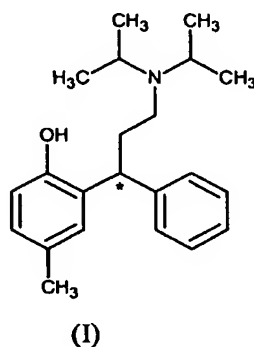
El producto obtenido se seca para dar 7 g del producto del título, libre de impurezas.

30 Punto de fusión: 179,5-180,5°C



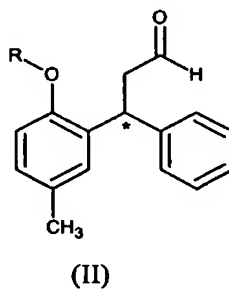
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-
5 diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)



- 10 donde el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
que comprende:

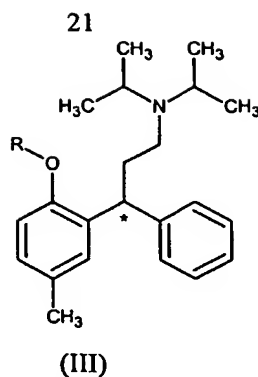
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15

donde R es un grupo protector de hidroxilo, y el asterisco tiene el significado
previamente indicado;

- 20 con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar el compuesto de
fórmula (III)



donde R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(b) retirar el grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para
5 obtener el compuesto de fórmula (I); y

(c) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor se selecciona entre NaBCNH_3 , $\text{NaB}(\text{AcO})_3\text{H}$ e hidrógeno en presencia de Pd/C .

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de fórmula (II) con diisopropilamina se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre
15 tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo y metanol.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, además, convertir dicho compuesto de fórmula (III) en una sal, y, si se desea, aislar dicha sal del compuesto de fórmula (III), antes de retirar el grupo protector del hidroxilo [etapa (b)].

20

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicha sal del compuesto de fórmula (III) es una sal de adición de ácido inorgánico, preferentemente, el hidrocloreuro, hidrobromuro o sulfato del compuesto de fórmula (III).

25 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que dicha sal del compuesto de fórmula (III) es N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro.

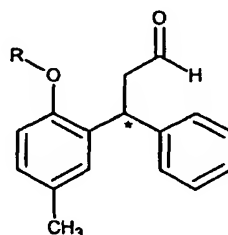
7. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 4, en el que la retirada del grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III), o de dicha sal del compuesto de fórmula (III), se realiza mediante tratamiento con un ácido mineral, un ácido de Lewis o un sulfuro orgánico.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la retirada del grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III), o de dicha sal del compuesto de fórmula (III), se realiza mediante tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) obtenido se selecciona entre el enantiómero (R), el enantiómero (S) y sus mezclas.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación de los enantiómeros (R) o (S) del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante cristalización fraccionada de las sales de dichos enantiómeros con ácidos quirales.

11. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

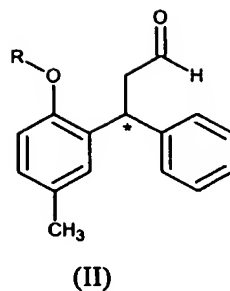
donde

R es un grupo protector de hidroxilo; y
el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

12. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que R es metilo.

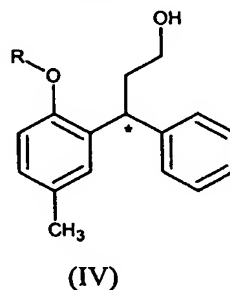
13. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (II)

23



donde

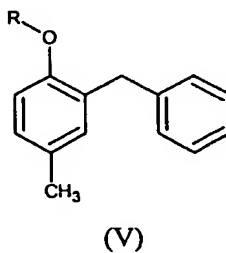
- 5 R es un grupo protector de hidroxilo; y
 el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
 que comprende oxidar el alcohol de fórmula (IV)



- 10 donde R y el asterisco tienen los significados previamente indicados.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) se lleva a cabo utilizando clorocromato de piridinio (PCC), SO₃.piridina (SO₃.pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/NaClO, o el método de Swern.

15. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que dicho alcohol de fórmula (IV) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (V)



20

donde

R es un grupo protector de hidroxilo;

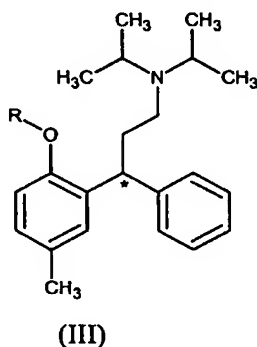
con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, en un disolvente.

5

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicha base fuerte se selecciona del grupo formado por t-BuOK, BuLi, NaH, NaNH₂ y MeONa, y dicho disolvente se selecciona del grupo formado por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahydrofurano y dioxano.

10

17. Una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (III)



15 donde

R es un grupo protector de hidroxilo; y

el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

18. Sal según la reivindicación 17, en la que, en el compuesto de fórmula (III), R
20 es metilo.

19. Sal según la reivindicación 17, seleccionada entre el hidrocloruro, hidrobromuro y sulfato del compuesto de fórmula (III).

25 20. Sal según la reivindicación 19, caracterizada porque es N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/000572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 215/54, 217/54, 213/08, 213/10, 47/27, 45/29, 45/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE, XPESP, EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, REGISTRY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOTTEGHI, C. et al. A New Efficient Route to Tolterodine. Organic Process Research & Development, 2002, Vol. 6, pages 379-383.	1-12, 17-20
X	US 5382600 A (JÖNSSON, N.A. et al.) 17.01.1995, the whole document.	11-20
X	WO 2001/49649 A1 (PHARMACIA AB) 12.07.2001, page 13, lines 1-12.	1-12, 17-20
X	ES 2186018 T (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 01.12.1999, example 3.	1-12, 17-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2005 (25.02.05)

Date of mailing of the international search report

28 March 2005 (28.03.05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5382600 A	17.01.1995	EP 0325571 A1 WO 8906644 A1 AU 2932989 A EP 0354234 A1 NO 903085 A DK 172590 A FI 9003688 A JP 350163 T EP 0325571 B AT 65990 T DE 68900180 D HU 58040 A2 ES 2029384 T GR 3002854 T AU 635493 B2 NO 173496 B, C HK 64494 A HU 9400053 A3 HU 210603 B HU 212729 B JP 2664503 B DK 172103 B NL 980020 I LU 90259 A9 CA 1340223 C BR 1101023 A3 DE 19875024 I FI 109900 B	26.07.1989 27.07.1989 11.08.1989 14.02.1990 11.07.1990 19.07.1990 20.07.1990 18.07.1991 07.08.1991 15.08.1991 12.09.1991 28.01.1992 01.08.1992 25.01.1993 25.03.1993 13.09.1993 15.07.1994 30.01.1995 29.01.1995 28.10.1996 15.10.1997 27.10.1997 01.09.1998 16.09.1998 15.12.1998 04.01.2000 26.09.2002 31.10.2002
WO 0149649 A1	12.07.2001	CA 2392832 A1 AU 2719001 A US 2001016669 A1 US 6310248 B US 2002019568 A1 NO 20023189 A BR 0016785 A EP 1242361 A1 CZ 20022255 A3 MX 2002006415 A1 SK 9392002 A3 HU 0203816 A2 CN 1414944 T US 6566537 B ZA 200204066 A JP 2003519207 T EE 200200325 A US 2003191348 A1 US 2003204114 A1 US 6689916 B NZ 519079 A	12.07.2001 16.07.2001 23.08.2001 30.10.2001 14.02.2002 04.07.2002 24.09.2002 25.09.2002 13.11.2002 01.12.2002 09.01.2003 28.03.2003 30.04.2003 20.05.2003 22.05.2003 17.06.2003 15.08.2003 09.10.2003 30.10.2003 10.02.2004 27.02.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/000572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PL 355947 A1	31.05.2004
		US 6790998 B	14.09.2004
		AT 282019 T	15.11.2004
		DE 60015799 D	16.12.2004
		EP 1496045 A2	12.01.2005
-----	-----	-----	-----
ES 2186018 T3	01.05.2003	WO 9825862 A1	18.06.1998
		CA 2274851 A1	18.06.1998
		AU 7404398 A	03.07.1998
		CA 2273789 A1	09.07.1998
		WO 9829402 A1	09.07.1998
		AU 5956998 A	31.07.1998
		FI 991477 A	29.06.1999
		NO 993247 A	09.08.1999
		CZ 9902272 A3	17.11.1999
		EP 0956273 A1	17.11.1999
		EP 0960109 A1	01.12.1999
		SK 81599 A3	10.12.1999
		CN 1238768 A	15.12.1999
		PL 334375 A1	28.02.2000
		AU 717985 B2	06.04.2000
		NZ 336533 A	26.05.2000
		JP 2001507691 T	12.06.2001
		RU 2176246 C2	27.11.2001
		HU 0000527 A2	28.11.2001
		JP 2002509564 T	26.03.2002
		AT 226949 T	15.11.2002
		DK 960109 T	25.11.2002
		DE 69716767 D	05.12.2002
		PT 960109 T	31.03.2003
		SI 960109 T	30.04.2003
		ES 2186018 T	01.05.2003
		DE 69716767 T	12.06.2003
		SK 283591 B	07.10.2003
		HK 1023566 A1	24.09.2004
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 2004/000572

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 215/54, 217/54, 213/08, 213/10, 47/27, 45/29, 45/58

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE, XPESP, EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, REGISTRY

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	BOTTEGHI, C. et al. A New Efficient Route to Tolterodine. Organic Process Research & Development, 2002, Vol. 6, páginas 379-383.	1-12, 17-20
X	US 5382600 A (JÖNSSON, N.A. et al.) 17.01.1995, todo el documento.	11-20
X	WO 2001/49649 A1 (PHARMACIA AB) 12.07.2001, página 13, líneas 1-12.	1-12, 17-20
X	ES 2186018 T (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 01.12.1999, ejemplo 3.	1-12, 17-20

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

25 Febrero 2005 (25.02.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 MAR 2005 28.03.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

G. Esteban García

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3493048

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Conciliación internacional n°
PCT/ ES 2004/000572

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5382600 A	17.01.1995	EP 0325571 A1	26.07.1989
		WO 8906644 A1	27.07.1989
		AU 2932989 A	11.08.1989
		EP 0354234 A1	14.02.1990
		NO 903085 A	11.07.1990
		DK 172590 A	19.07.1990
		FI 9003688 A	20.07.1990
		JP 350163 T	18.07.1991
		EP 0325571 B	07.08.1991
		AT 65990 T	15.08.1991
		DE 68900180 D	12.09.1991
		HU 58040 A2	28.01.1992
		ES 2029384 T	01.08.1992
		GR 3002854 T	25.01.1993
		AU 635493 B2	25.03.1993
		NO 173496 B, C	13.09.1993
		HK 64494 A	15.07.1994
		HU 9400053 A3	30.01.1995
		HU 210603 B	29.01.1995
		HU 212729 B	28.10.1996
		JP 2664503 B	15.10.1997
		DK 172103 B	27.10.1997
		NL 980020 I	01.09.1998
		LU 90259 A9	16.09.1998
		CA 1340223 C	15.12.1998
		BR 1101023 A3	04.01.2000
		DE 19875024 I	26.09.2002
		FI 109900 B	31.10.2002
WO 0149649 A1	12.07.2001	CA 2392832 A1	12.07.2001
		AU 2719001 A	16.07.2001
		US 2001016669 A1	23.08.2001
		US 6310248 B	30.10.2001
		US 2002019568 A1	14.02.2002
		NO 20023189 A	04.07.2002
		BR 0016785 A	24.09.2002
		EP 1242361 A1	25.09.2002
		CZ 20022255 A3	13.11.2002
		MX 2002006415 A1	01.12.2002
		SK 9392002 A3	09.01.2003
		HU 0203816 A2	28.03.2003
		CN 1414944 T	30.04.2003
		US 6566537 B	20.05.2003
		ZA 200204066 A	22.05.2003
		JP 2003519207 T	17.06.2003
		EE 200200325 A	15.08.2003
		US 2003191348 A1	09.10.2003
		US 2003204114 A1	30.10.2003
		US 6689916 B	10.02.2004
		NZ 519079 A	27.02.2004

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 Información relativa a miembros de familias de patentes

...itud internacional n°

PCT/ES 2004/000572

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		PL 355947 A1	31.05.2004
		US 6790998 B	14.09.2004
		AT 282019 T	15.11.2004
		DE 60015799 D	16.12.2004
		EP 1496045 A2	12.01.2005
ES 2186018 T3	01.05.2003	WO 9825862 A1	18.06.1998
		CA 2274851 A1	18.06.1998
		AU 7404398 A	03.07.1998
		CA 2273789 A1	09.07.1998
		WO 9829402 A1	09.07.1998
		AU 5956998 A	31.07.1998
		FI 991477 A	29.06.1999
		NO 993247 A	09.08.1999
		CZ 9902272 A3	17.11.1999
		EP 0956273 A1	17.11.1999
		EP 0960109 A1	01.12.1999
		SK 81599 A3	10.12.1999
		CN 1238768 A	15.12.1999
		PL 334375 A1	28.02.2000
		AU 717985 B2	06.04.2000
		NZ 336533 A	26.05.2000
		JP 2001507691 T	12.06.2001
		RU 2176246 C2	27.11.2001
		HU 0000527 A2	28.11.2001
		JP 2002509564 T	26.03.2002
		AT 226949 T	15.11.2002
		DK 960109 T	25.11.2002
		DE 69716767 D	05.12.2002
		PT 960109 T	31.03.2003
		SI 960109 T	30.04.2003
		ES 2186018 T	01.05.2003
		DE 69716767 T	12.06.2003
		SK 283591 B	07.10.2003
		HK 1023566 A1	24.09.2004